Lane Medical Library

Aus dem Reichsgesundheitsamt Berlin.
(Direktor: Professor Dr. Reiter.)

STANFORD UNIVERSITY
JUL
6
1938
LIBRARY

Der heutige Stand der Diphtherieschutzimpfung

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Reinhold Thomas
aus Dittmannsdorf O.-S.

Tag der Promotion: 20. Oktober 1937.

Buchdruckerei Rudolph Pfau, Berlin NW 7, Luisenstraße 21.

M 301

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Dekan: Professor Dr. Siebeck
Referent: Professor Dr. Moellers
Korreferent: Professor Dr. Zeiß

Inhaltsverzeichnis.

Seite

A. Die Entwicklung der Diphtherie-Schutzimpfung 5

B. Die passive Diphtherie-Schutzimpfung 6

C. Die aktive Diphtherie-Schutzimpfung.

I. Die aktiven Diphtherie-Impfstoffe.

1. Toxin-Antitoxin-Präparate 7
2. Toxin-Antitoxin-Flocken 9
3. Diphtherie-Formol-Toxoid. Anatoxin 10
4. Ditoxoid „Asid".
   Diphtherie-Alaun-Formoltoxoid 12
5. Diphtherie-Impfstoff Behring. Al. F. T.
   (an Aluminiumhydroxyd adsorbiertes Formol-Toxoid) 19

II. Die praktische Ausführung der Schutzimpfung 15

III. Die Ergebnisse der Schutzimpfung.

1. Die Dauer der aktiven Immunität 17
2. Die Erfolge der Schutzimpfung 19
3. Komplikationen bei der aktiven Schutzimpfung 22

D. Schlußwort 25

Schrifttum 26

A. Die Entwicklung der Diphtherie-Schutzimpfung.

Nach seiner großen Entdeckung des antitoxischen Diphtherieserums schwebte Emil von Behring nach dem Vorbilde der Jennerschen Pockenschutzimpfung als Ziel vor, ein entsprechendes Schutzmittel gegen die Diphtherie herzustellen. Zwar war es möglich, auch mit dem Diphtherieserum einen gewissen Schutz gegen Erkrankung an Diphtherie zu erzielen, der nach sofortigem Einsetzen jedoch nur etwa 3 Wochen anhält. Behrings weitere Untersuchungen waren nun darauf angelegt, ein Mittel herzustellen, durch das eine aktive Immunisierung des Organismus bewirkt wird. Sein Vortrag über „ein neues Diphtherieschutzmittel" während des Kongresses für Innere Medizin 1913 in Wiesbaden bedeutet die Ankündigung eines neuen Kampfmittels gegen die gefürchtete Volksseuche. In Fortsetzung dieses Vortrages berichtet von Behring 1914 vor dem gleichen Kongreß über „Indikationen und Kontraindikationen für das neue Diphtherieschutzmittel T. A." Als kurz darauf der Weltkrieg ausbrach, konnte man sich in Deutschland nicht mit der Auswertung dieser großen Entdeckung beschäftigen, während Amerika Gelegenheit hatte, die praktische Nutzbarkeit zu erproben. Dort waren es insbesondere Park und seine Mitarbeiter, die die Schutzimpfung mit allen Hilfsmitteln des öffentlichen Gesundheitsdienstes ins Große übertrugen und erreichten, daß heute nach systematischer Durchimpfung aller diphtherieempfänglichen Personen in manchen, früher stark verseuchten Bezirken der Vereinigten Staaten praktisch Diphtheriefreiheit besteht. Den umfangreichen Untersuchungen und Mitteilungen von Park und seinen Mtiarbeitern ist es zu verdanken, daß auch in Deustchland nach dem Kriege die von Behring so hoffnungsvoll in Angriff genommene aktive Schutzimpfung gegen Diphtherie, wenn auch nur zögernd, zu ihrem Recht gelangte. Zu größeren Impfaktionen kam es in Deutschland während der Nachkriegsjahre infolge der unruhigen politischen Verhältnisse und der Inflation nicht. Die in kleinerem Umfange durchgeführten Impfungen ergaben nach den Veröffentlichungen von E. Augstein im Kreise Angerburg, Meyer in Herne sowie nach den Arbeiten von Troch und Kauert einen Erfolg der Schutzimpfung, obwohl nicht immer optimale Impfstoffe und Methoden zur Durchführung gelangten. Die erste größere Impfaktion wurde 1928 in Berlin an 100 000 Kindern durchgeführt.

Die kleine Zahl in Anbetracht der Größe der Stadt und die unzureichende Immunisierung durch eine einmalige oder höchstens zweimalige Injektion des Impfstoffes lassen keinen endgültigen Schluß auf die praktische Wirksamkeit der Impfung zu.

Durch das ständige Ansteigen der Diphtherieerkrankungs- und Sterblichkeitsziffer seit dem Jahre 1927 wurde die Frage der aktiven Immunisierung in Deutschland wie auch in vielen anderen Ländern immer bedeutungsvoller. Während die Zahl der gemeldeten Krankheitsfälle in Deutschland im Jahre 1927 noch 33 890 betrug, wurden

1934: 113 922
1935: 132 930

und 1936: 147 029 Diphtherieerkrankungen gemeldet. Kompliziert ist diese Diphtheriewelle durch das häufigere Auftreten maligner Formen, die die Prognose erheblich verschlechtern. Als Auswirkung der Serumtherapie blieb die Letalität gegenüber den Zahlen der Vorserumzeit sehr erheblich zurück, trotzdem bedeuten die Diphtherietodesfälle in Deutschland im Jahre

1934 mit 4673
1935 mit 5795

und 1936 mit 5640

eine ernste Mahnung. Dieser Tatsache Rechnung tragend entschloß sich das Reichs- und Preußische Ministerium des Innern, Massenimpfungen gegen die Diphtherie in einzelnen besonders heimgesuchten Gegenden Deutschlands durchzuführen. Diese wurden unter Leitung von Professor G u n d e l vom Robert K o c h - Institut in den Jahren 1934 und 1935 an 315 544 Kindern = 89,2% in stark verseuchten Gebieten Westdeutschlands vorgenommen. Später sind auch in mehreren größeren Städten wie Breslau, Beuthen, Halberstadt und Brandenburg umfangreiche Impfaktionen durchgeführt worden. Denn man hatte in den letzten Jahren auch in Deutschland die große Gefahr der Diphtherie für die Bevölkerungspolitik und Volksgesundheit erkannt und ihre Bekämpfung durch die aktive Schutzimpfung energisch in Angriff genommen. Bei der großen praktischen Bedeutung, die die Diphtherieschutzimpfung dadurch erreicht hat, soll im Folgenden eine kurze Uebersicht über den heutigen Stand dieses Verfahrens gegeben werden.

B. Die passive Diphtherie-Schutzimpfung.

Seit der Entdeckung des Diphtherieheilserums ist auch seine schützende Wirkung gegen eine Diphtherie-Erkrankung bekannt, so-

fern sich das Kind nicht schon im Inkubationsstadium befindet oder anderweitige Erkrankungen eine erhöte Disposition geschaffen haben. Im allgemeinen werden prophylaktisch Injektionen von 500—1000 I. E. genügen, und nur in Gebieten mit fortschreitender Durchseuchungstendenz empfiehlt es sich, 100 I. E. pro kg Körpergewicht einzusetzen. Der Vorteil dieser Methode liegt darin, daß der Schutz gegen eine Infektion sofort eintritt. Sie wird deshalb dort notwendig sein, wo die Gefahr der Ausbreitung akut aufflammender Diphtherieherde zu bekämpfen ist. Gegenüber diesem großen Vorteil des sofort eintretenden Schutzes hat die passive Immunisierung aber den Nachteil des spätestens nach 3—4 Wochen wieder verschwindenden Impfschutzes. Eine Verlängerung durch Wiederholung der Serum-Injektion ist aber praktisch dadurch nicht zu erreichen, weil die Wirkungsdauer des Schutzes schon bei der zweiten Injektion nicht länger als 5—7 Tage anhält, abgesehen von der Kostenfrage und der Möglichkeit von anaphylaktischen Reaktionen bei wiederholten Serumgaben. Die Versuche einer kombinierten aktiv-passiven Schutzimpfung führten deshalb zu keinem befriedigenden Ergebnis, weil die antigene Wirkung des Toxoids durch die gleichzeitig eingespritzten Schutzkörper größtenteils aufgehoben wurde. Um das zu verhindern, schlug Pontano vor, zuerst Toxoid zu spritzen und die Serum-Injektion erst 24 Stunden darauf folgen zu lassen, während d'Antona die umgekehrte Reihenfolge empfahl, zuerst Serum, und nach 6—7 Tagen die erste Toxoid-Injektion. Diese Schwierigkeit, die bei den bisher üblichen Impfstoffen, Toxin-Antitoxin, Toxin-Antitoxin-Flocken und Formoltoxoid bestand, ist durch die in neuester Zeit gelungene Herstellung von Präzipitatimpfstoffen als überwunden anzusehen. Die kombinierte Anwendung der passiven Immunisierung und aktiven Schutzimpfung mit Hilfe der Präzipitatimpfstoffe soll bei Behandlung dieser Impfmittel noch näher erörtert werden.

C. Die aktive Diphtherie-Schutzimpfung.

I. Die aktiven Diphtherie-Impfstoffe.

1. Toxin-Antitoxin-Präparate.

An erster Stelle stehen die T. A.-Gemische, die nach langjährigen Vorversuchen an Tieren 1913 von E. v. Behring zum ersten Mal am Menschen auf ihre Brauchbarkeit untersucht wurden. Bei der Herstellung dieser Mischungen von Toxin und Antitoxin waren

hinsichtlich des Mischungsverhältnisses drei Möglichkeiten vorhanden:

Das T. A.-Gemisch konnte unterneutral sein mit einem Ueberschuß an freiem Toxin, der sogenannten Giftspitze, oder es konnte streng neutral oder überneutralisiert mit einem Ueberschuß von Antitoxin sein.

Bei einer unterneutralisierten T. A.-Mischung ist kein freies Toxin vorhanden, sondern Toxin und Antitoxin sind vollkommen aneinander gebunden. Maßgebend für die Wirkung, ob toxisch oder nicht toxisch ist nur der Sättigungsgrad, d. h. wie weit die Affinität von Toxin zu Antitoxin abgesättigt ist. Ferner kommt noch die Dissozierbarkeit in Betracht, die von der jeweiligen Festigkeit der T. A.-Bindung abhängt. Jede T. A.-Bindung wird mit der Zeit fester. Dieser Einfluß der Zeit spielt eine um so größere Rolle, je frischer das als Antigen verwendete Serum ist.

Die immunisierende Wirkung auf den Organismus kommt nur durch das in vivo allmähliche Freiwerden des Toxins zustande, so daß die Dissoziationsfähigkeit jeder T. A.-Bindung unbedingt erforderlich ist. Gesteigert und dadurch gefährlich bei der Impfung wird diese Dissoziationsfähigkeit durch Wärme, durch Verdünnung und durch Anatoxin. Durch Wärme kann es zu spontaner Dissoziation und dadurch größerer Giftigkeit kommen. Von besonderer Bedeutung ist die Dissoziationsteigerung duch Verdünnung, wie sie z. B. durch intravenöse Injektion möglich ist, wo es durch die Verdünnung in der Blutbahn zu einer tödlichen Wirkung kommen kann. Bei Zusatz von Formoltoxoid kommt es zu einer Spaltung des T. A.-Komplexes, indem ein Teil des Antitoxins sich mit dem Formoltoxoid verbindet und entweder freies oder ungesättigtes Toxin entsteht. Mit Rücksicht auf diese Gefahr ist die gleichzeitige Verwendung dieser beiden Präparate nicht möglich. Wenn auch in Deutschland die neutralen T. A.-Gemische die breiteste Verwendung gefunden haben, so besteht nach den praktischen Erfahrungen in Amerika und auch nach theoretischen Ueberlegungen und Tierversuchen doch kein Zweifel daran, daß die unterneutralen Präparate die stärkste immunisierende Wirkung entfalten. Zur Vermeidung einer Ueberempfindlichkeit bei einer später eventuell einmal notwendig werdenden Einspritzung von Pferdeserum wird bei der Herstellung der T. A.-Präparate Rinderserum verwendet. Das Präparat wird, da man bei einer Injektion die Giftmengen nicht zu groß wählen darf,

zweckmäßigerweise in Abständen von je 8 Tagen dreimal in Mengen von 1.0 cm^3 subkutan eingespritzt.

2. Toxin-Antitoxin-Flocken.

In dem Bestreben, eine festere Bindung zwischen Toxin und Antitoxin herzustellen, gelang es H. Schmidt, einen solchen Impfstoff in Form der Toxin-Antitoxin-Flocken, T. A. F., herzustellen. Die Flockung entsteht dadurch, daß gleiche Mengen eines Diphtherietoxins mit verschiedenen Mengen eines frischen antitoxischen Diphtherieheilserums vom Pferd versetzt werden; sie ist ihrem Wesen nach analog der Präzipitation zwischen Bakterieneiweiß und einem homologen Immunserum. Antitoxisches Pferdeserum flockt am besten, Rinderserum dagegen fast gar nicht, und auch die antitoxischen Sera von Hammel und Ziegen flocken schlecht. Die Herstellung erfolgt in den Behring-Werken, wo zunächst in Reihenversuchen das für die Flockung optimale Mengenverhältnis zwischen einem möglichst frischen Diphtherietoxin und einem ebenso frischen antitoxischen Serum festgestellt wird. Die erhaltenen Flocken werden wiederholt in phenolhaltiger NaCl-Lösung gewaschen, bis möglichst alle von der Diphtheriebouillon und dem Pferdeserum herrührenden Begleitstoffe entfernt und die reinen Flocken in reiner NaCl-Lösung suspendiert sind. Durch diese Reinigung enthält der Impfstoff eine Eiweißmenge von höchstens 0.0001 g in 1 cm^3. Dadurch kommt es bei diesen Impfungen so gut wie niemals zu lokalen oder allgemeinen Reizerscheinungen. Die Dosierung beträgt 1.0 cm^3, bei Kindern unter 6 Jahren ist es zweckmäßig, 0,5 cm^3 zu geben und für jedes weitere Jahr 0.1 cm^3 hinzuzufügen bis zu einer Höchstdosis von 1.0 cm^3. Während bei Personen jenseits des 15. Lebensjahres eine einmalige Injektion, die immer subkutan gegeben wird, genügt, empfiehlt es sich, bei jüngeren Kindern, die Injektion 3—4 Wochen nach der ersten zu wiederholen. Der Nachteil der T. A. F. liegt auf Grund der Depotwirkung in der nur allmählich einsetzenden immunisierenden Wirkung, die erst nach etwa 4—6 Wochen in ausreichenden Maße vorhanden ist. Aus diesem Grunde etwa eine Kombination mit Anatoxin vorzunehmen, ist wegen der dadurch wie bei allen T. A.-Verbindungen stark erhöhten Dissozierbarkeit äußerst gefährlich. Wegen seines Gehaltes an Pferdeserum ist T. A. F., abgesehen von den Fällen, bei denen wegen Krankheit eine Schutzimpfung überhaupt nicht stattfinden darf, kontraindiziert:

1. bei den seltenen Fällen von hochgradiger Pferdeeiweißallergie,
2. in unmittelbaren Anschluß an eine passive Serumtherapie, wie jedes aktive Schutzmittel.

Bis zum Abklingen der passiven Immunität hat man 3—4 Wochen zu warten; ist diese womöglich durch therapeutische Pferdeserum-injektion bedingt, dann ist es zweckmäßig, erst nach einem halben Jahr mit T. A. F. zu immunisieren.

3. Diphtherie-Formol-Toxoid. Anatoxin.

Bereits Ehrlich versuchte durch chemische Einwirkung auf das Diphtheriegift eine Beeinflussung in dem Sinne zu erreichen, daß es zwar seine Giftigkeit verliert, aber seine antigene, d. h. antitoxinbildende und -bindende Fähigkeit bewahrt und nannte eine solche Modifikation des Giftes Toxoid. Eines dieser chemischen Agentien, und zwar das Formaldehyd wurde 1908 zuerst bei Tetanustoxin von Löwenstein benutzt und 1921 von Glenny und Südmersen bei Diphtherietoxin. Insbesondere gelang es 1923 Ramon, einen gänzlich atoxischen, aber voll antigenen, irreversiblen Impfstoff herzustellen, der Anatoxin genannt wurde. Der in Deutschland dafür gebräuchliche Name ist mit Rücksicht darauf, daß es sich um ein echtes Toxoid handelt, Formoltoxoid. Die Herstellung erfolgt aus frischer Diphtheriebouillonkultur oder deren Filtrat mit möglichst hoher Toxizität und hohem Flockungswert. Zu der sehr wesentlichen Alkalisierung wird pro Liter etwa 5—10 g Kalziumkarbonat zugesetzt, und nach weiterem Zusatz von 5 cm^3 einer etwa 40% Formaldehyd enthaltenden konzentrierteen Formollösung auf je 1 Ltr. Toxin und Durchmischung bleibt das Ganze 4 Wochen lang in einem Wasserbad von 39—40° C. Da durch Zusatz von 0.5% Phenol die antigene Wirkung des Präparates im Laufe der Zeit etwas leidet, wird dies nach Möglichkeit vermieden, was deshalb nicht so notwendig ist, weil das fertige Produkt gegenüber Bakterienwachstum wenig empfindlich, aber sehr empfindlich gegen Schimmelpilze ist.

Die Vorteile dieses Präparates bestehen darin, daß es viel hitzeresistenter ist als Diphtheriegift und daß es noch niemals gelungen ist, durch irgendeinen Eingriff die einmal geschwundene Toxizität, wenn auch nur teilweise wieder herzustellen. Seine Haltbarkeit ist dadurch erwiesen, daß die antigene Wirkung noch nach 5—7 Jahren praktisch unverändert gewesen ist. Ein weiterer großer Vorteil des

Formoltoxoids besteht darin, daß vor ihm und nach ihm Serum in jeder Form gegeben werden kann, da es als serumfreier Impfstoff keine Sensibilisierung bedingt.

Wie bereits bei Besprechung der T. A.-Präparate erwähnt, darf Anatoxin wegen seiner Affinität zum Antitoxin niemals gleichzeitig oder kurz nach einer Injektion von T. A. gegeben werden; denn unter dem Einfluß von Anatoxin kommt es zu einer Dissoziation von T. A.-Verbindungen, wodurch Toxin frei wird.

Der Nachteil des Anatoxins besteht darin, daß es mehr oder weniger starke lokale und auch allgemeine Reaktionen macht, die sich in Entzündungsherden bis zu Handtellergröße, schmerzhaften Drüsenschwellungen, Kopfschmerzen, Erbrechen, Schüttelfrost und Fieber bis über 39° äußern können. Als Ursache für diese Reaktionen sind drei Bestandteile anzusehen, die es in der Hauptsache enthält:

1. das entgiftete Diphtherietoxin,
2. Diphtheriebakterieneiweiß,
3. das Nährmedium mit dem Pepton.

Die Reaktionen werden mit dem zunehmenden Alter um so häufiger und stärker, auch pflegt die zweite und dritte Rekation stärkere Beschwerden zu machen als die erste. Daraus geht schon hervor, daß auch bei Anatoxin, um eine optimale Immunität zu erreichen, eine dreimalige Injektion erforderlich ist, die früher in Abständen von 2 bis 3 Wochen erfolgten. Nach Gundels Erfahrungen können die Injektionen von je 1.0 cm^3 aber auch in Abständen von je einer Woche erfolgen, nur muß die Auswahl der Impflinge so sein, daß nur Kinder bis zu 6 Jahren mit Formoltoxoid geimpft werden. Von den Kleinkindern wird nach den großen Erfahrungen in Westdeutschland Formoltoxoid auch ohne weiteres gut vertragen. In außerdeutschen Ländern ist das Anatoxin auch in breitestem Umfange angewendet worden. So hält es Fitzgerald für das beste Mittel zur Diphtherieverhütung, und zwar in 2 oder 3 Dosen in Abständen von 3 Wochen gegeben. Nach seinen Angaben soll dadurch in 85—90% der Fälle ein etwa 5 Jahre anhaltender Schutz hervorgerufen werden. In Belgien wurden rund 14 000 Kinder mit Anatoxin geimpft, das sich als praktisch unschädlich erwies. Es kam niemals zu einer spezifischen Intoxikation, und die bei wenigen Personen beobachteten Reaktionen gingen schnell vorüber und zeigten niemals einen gefährlichen Charakter.

Zur Steigerung der immunisatorischen Wirkung des Anatoxins verwendete bereits 1926 Glenny, Pope, Waddington und

Wallace neben Aluminiumsulfat besonders Alaun. Diese Untersuchungen wurden von Pallant bestätigt, der mit präzipitiertem Alaun nur eine einmalige Injektion vornahm und auf die Unschädlichkeit des präzipitierten Anatoxins hinwies. Dagegen hält Ramon eine einzige Injektion mit einem Präzipitatimpfstoff für unzureichend. Nach seiner Auffassung darf die praktische Durchführbarkeit einer Impfung nicht auf Kosten ihrer Sicherheit gefährdet werden. Eine kombinierte Impfung mit Diphtherieanatoxin und einer Typhus-Paratyphusvaccine hat besonders günstige Erfolge ergeben. Ramon selbst hat das Diphtherie-Anatoxin mit Trichloressigsäure behandelt und den Niederschlag in einer kleinen Menge Phosphatlösung von pH8 aufgelöst. Nach weiterer Auffüllung mit physiologischer Kochsalzlösung zeigte sich, daß dadurch eine höhere immunisierende Wirkung erreicht wird, als mit Bouillon oder als das Rohanatoxin selbst besitzt. Wenn sich auch Ramon gegen die nur einmalige Injektion von Anatoxin äußert, so ist es doch Farago in Ungarn gelungen, erfolgreich mit einer einmaligen Injektion auszukommen. Ueber günstige Erfolge bei einer einmaligen Injektion berichtet ferner Golomb, der daneben 1.0 cm^3 Plazenta-Lysat injizierte. Weitere Erfahrungen über diese Methode sind nicht bekannt geworden.

4. Ditoxoid „Asid".

Diphtherie-Alaun-Formoltoxoid.

(Im Anhaltischen Seruminstitut in Dessau hergestellt.)

Ausgehend von der immunbiologischen Tatsache, daß eine bestimmte Impfstoff-Dosis, auf einmal gegeben, nicht annähernd die immunisatorische Wirkung auszuüben vermag, wie dieselbe Menge auf mehrere kleine Dosen verteilt, versuchten Glenny und seine Mitarbeiter, Formoltoxoid an Kalialaun zu präzipitieren, um dadurch die Resorption des Toxoids zu verzögern. Während gewöhnliche, native Formoltoxoide bereits nach 24 Stunden aus dem Organismus ausgeschieden sind, übt ein präzipitierter Impfstoff seine antigene Wirkung etwa 7 Wochen hindurch aus, wodurch eine bedeutend stärkere Antitoxinbildung bewirkt wird. Umfangreiche Erfahrungen hat mit einem solchen Alauntoxoid Farago gemacht, der in Ungarn über 400 000 Kinder damit geimpft und dabei gute Erfolge gesehen

hat. In Deutschland war es zuerst P r i g g e, der sich mit der Herstellung von Alaunimpfstoffen befaßt und seine Wirkung geprüft hat. Dieser Impfstoff wird in Deutschland im Anhaltischen Seruminstitut in D e s s a u hergestellt und unter der Bezeichnung Ditoxoid „Asid" in den Verkehr gebracht. Die immunisatorische Wirkung dieses Impfstoffes, der nach P r i g g e s Mitteilungen 95 Schutzeinheiten in 1.0 cm^3 (95 S. E./cm^3) enthält, ist besonders hoch, wenn man bedenkt, daß die bisher staatlich zugelassenen Impfstoffe im allgemeinen nur 1.0 S. E./cm^3 aufzuweisen hatten. Am Tierversuch konnte P r i g g e zeigen, daß noch 52% der geimpften Meerschweinchen die gewaltige Toxinmenge von 2000 tödlichen Dosen überlebten. Auf Grund der Depotwirkung genügt als besonderer Vorteil dieses Präparates eine einzige Injektion, die am besten in der Bauchdecke, im Interskapularraum oder auch am Oberarm subkutan vorgenommen werden kann. Kinder bis zum vollendeten 7. Lebensjahr erhalten stets die volle Dosis von 1.0 cm^3, während Kinder vom 8. Lebensjahr ab nicht mehr als 0.2 cm^3 subkutan erhalten. Die Immunität tritt nach 1—3 Wochen ein und erreicht ihren Höhepunkt in der 5.—7. Woche, sinkt dann wieder etwas ab, bleibt aber jahrelang über dem erforderlichen Mindesttiter. Da der Schutz wie bei allen aktiv immunisierenden Schutzmitteln gegen Diphtherie nicht sofort eintritt, ist der günstigste Zeitpunkt zur Durchführung der aktiven Schutzimpfung eine epidemiefreie Jahreszeit. Ist aber ein sofortiger Schutz unbedingt erforderlich, dann bietet das Ditoxoid „Asid" einen weiteren Vorteil, daß es die Simultanimpfung mit Diphtherieserum ermöglicht. Es werden dann außer der subkutanen Injektion des Ditoxoid „Asid" noch 1000 A. E. Diphtherieserum intramuskulär injiziert, ohne daß dadurch eine gegenseitige Beeinträchtigung zu befürchten wäre. Der Nachteil des Ditoxoid „Asid" ist ähnlich wie der des Anatoxins das Hervorrufen von lokalen und allgemeinen Reaktionen. Und auch hier ist es wie beim Anatoxin so, daß mit zunehmenden Alter die Reaktionen häufiger und stärker werden. Wenn auch noch ausführliche und umfangreiche Berichte fehlen, so teilte M o r i t z von 232 Geimpften bei 32 Personen Reaktionen mit, von denen allein 12 Vereiterungen der Impfstelle betrafen. Es muß dabei allerdings bemerkt werden, daß alle Geimpften 1.0 cm^3 Ditoxoid „Asid" erhalten haben und daß 142 über 8 Jahre alt waren. Durch Verwendung von nur 0.2 cm^3 bei Kindern vom 8. Lebensjahr ab werden die Reaktionen auch entsprechend seltener und geringfügiger sein.

5. Diphtherie-Impfstoff Behring.

Al. F. T.

(an Aluminiumhydroxyd adsorbiertes Formol-Toxoid.)

An Stelle des Kalialauns wird in den Behring-Werken Aluminiumhydroxyd verwandt, an das das Formoltoxoid adsorbiert wird. Zur Herabsetzung der Impfreaktionen ist das verwendete Formoltoxoid vor der Adsorption von unspezifischen Bestandteilen möglichst gereinigt. Da es im Wesen der Adsorbatimpfstoffe liegt, daß sich vollständig homogene Präparate nicht herstellen lassen, läßt sich ein Absetzen der wirksamen Substanz beim Stehen nicht vermeiden. Es ist deshalb wichtig, daß vor dem Aufziehen in eine Spritze die abgesetzte wolkige Schicht durch Schütteln gleichmäßig verteilt wird. Al. F. T. wirkt ebenso wie Asid als Depot. Nach der von Prigge ausgearbeiteten Wertbestimmungsmethode auf immunisatorische Wirkung enthält es mindestens 10 Schutzeinheiten in 1.0 cm^3, in Wirklichkeit ist es jedoch noch höher eingestellt. Nach Ando ist für die Diphtherietoxoid-Präzipitation die pH von Bedeutung. Gereinigtes Toxoid benötigt weniger Aluminium als Originaltoxoid.

Auf Grund der Depotwirkung und des dadurch hervorgerufenen stärkeren immunisatorischen Reizes ist bei dem Al. F. T. nur eine einmalige Injektion erforderlich. Im allgemeinen wird die Injektion am Oberarm, am Ansatz des Deltoideus, ausgeführt. Um Reaktionen möglichst überhaupt zu vermeiden, wird folgende Dosierung empfohlen:

Für Kinder von 1—2 Jahren 1.0 cm^3
Für Kinder von 2—4 Jahren 0.5 cm
Für Kinder von 4—10 Jahren 0.3 cm^3
Für Kinder über 10 Jahre 0.1 cm^3.

Bei Massenimpfungen gibt man:

0.5 cm^3 Al. F. T. für Kinder bis zu 6 Jahren,
0.2 cm Al. F. T. für ältere Kinder.

Um eine genaue Dosierung zu erreichen, kann die Menge von 0.1 cm^3 mit physiologischer Kochsalzlösung auf 0.5 cm^3 aufgefüllt werden.

Der Impfstoff hält sich nach Angabe der herstellenden Firma bei Aufbewahrung unter normalen Verhältnissen 5 Jahre. Die angebrochenen Ampullen sind stets am gleichen Tage zu verbrauchen. Die Immunität setzt etwa 2—3 Wochen nach der Schutzimpfung ein.

Endgültige Angaben über die Dauer der Immunität können bei der kurzen Zeit der Verwendung des Präparats noch nicht gemacht werden. In größerem Maßstabe wurde dieses neue Mittel im Kampfe gegen die Diphtherie in Breslau und Halberstadt angewandt. In den Fällen, in denen eine akute Gefahr besteht, ist eine Simultanimpfung ohne gegenseitige Beeinträchtigung des aktiven und passiven Schutzmittels möglich. In diesen Fällen werden neben der subkutanen Injektion für die aktive Impfung noch 500—1000 A. E. Diphtherie-Rinderserum für den sofortigen passiven Schutz i. m. gegeben, der dann bis zum Einsetzen der aktiven Immunität vorhält. Die bisher beobachteten Reaktionen in Form von leichter Rötung und Schwellung am Orte der Injektion sind allergischer Natur, d. h. sie beruhen auf einer durch Kontakt mit Diphtheriebazillen im Laufe der Jahre erworbenen Allergie. Deshalb nehmen auch die Reaktionen mit zunehmendem Alter häufig an Intensität zu. Trotzdem ist der große Vorteil der nur einmaligen Injektion und der kombinierten aktiv-passiven Impfung während einer Epidemie nicht zu verkennen, wenn auch die Ergebnisse der nächsten Jahre erst ein endgültiges Urteil fällen lassen werden. Veröffentlichungen von Sordelli und Savino lassen auch erkennen, daß die mit Tonerde bezw. Kalialaun ausgefällten Diphtherietoxoide bei Impfungen erheblich mildere Reaktionen verursachen, und daß die immunisierende Wirkung derart gesteigert wird, daß eine einmalige Einspritzung zur Erreichung des Impfschutzes genügt.

II. Die praktische Ausführung der Schutzimpfung.

Gegenüber der Pockenimpfung liegen die Verhältnisse bei der Ausführung der Schutzimpfung gegen Diphtherie schwieriger. Zunächst das Immpfalter. Kinder unter einem Jahr sind fast nur in Amerika geimpft worden. In den meisten übrigen Ländern hat man die untere Grenze mit dem Erreichen des ersten Lebensjahres angesetzt. Ihre Erklärung findet diese Einstellung darin, daß der Organismus von Säuglingen noch nicht die Fähigkeit besitzt, genügend Antikörper zu bilden. Dagegen kann nach einer Arbeit von Magara Di.-Antitoxin die Plazenta passieren, so daß bei etwa 73% der Neugeborenen eine allerdings schnell wieder verschwindende Di.-Immunität erreicht wurde. Auf Anatoxin reagieren Neugeborene nur sehr schwach, während schwangere Frauen, selbst mit kleinen Dosen Anatoxin geimpft, einen hohen Antitoxintiter erreichen, der sich diaplazentar dem Embryo mitteilt, so daß es dadurch zu einer

Immunität bis zu einem Jahr kommen kann, zumal auch die Muttermilch Antitoxin enthalten soll. Verfasser stellt aus diesem Grunde die Forderung der aktiven Diphtherie-Schutzimpfung der schwangeren Frauen zum Schutze der Säuglinge auf.

Es fallen also alle Kinder vom vollendeten 1. bis 14. Lebensjahr unter das Impfalter, wobei im Falle einer schweren Epidemie auch Personen jenseits des 14. Lebensjahres geimpft werden können. Von diesen Kindern müssen dann auch, wie Gundel betont, möglichst alle erfaßt werden, um einen durchschlagenden Erfolg zu erzielen. Es erscheint aus wissenschaftlichen Gründen, nur um eine Erfolgskontrolle zu haben, nicht statthaft, nur 50% zu impfen, da dabei die Diphtherie überhaupt nicht wirksam bekämpft werden kann. Einen deutlichen Beweis hierfür liefert Almazan bei seinen Untersuchungen über die Diphtherie und die Diphtherieschutzimpfung in Mexiko. Solange dort die Schutzimpfung auf die Jahrgänge 5—9 bezw. 10—14 Jahre beschränkt wurde, war der Erfolg, epidemiologisch gesehen gering. Erst als die Kinder unter 4 Jahren herangezogen wurden, gingen die Erkrankungsziffern zurück.

Die Ausführung der Impfung selbst bedeutet keine besondere Schwierigkeit. Sie ist durch Runderlaß des Reichs- und Preußischen Ministers des Innern vom 15. Juni 1935 (Ministerialblatt für die Preußische innere Verwaltung S. 813) festgelegt. Die damaligen Bestimmungen beziehen sich noch auf die älteren Impfstoffe: T. A., T. A. F. und Formoltoxoid. Die Impfungen sind als chirurgische Operationen unter Beachtung aller Vorsichtsmaßregeln vorzunehmen. Zur Impfung sind nur durch Kochen keimfrei gemachte Spritzen zu verwenden. Für jedes Kind muß eine jedesmal frisch sterilisierte Kanüle benutzt werden. Die zur Injektion benötigte Menge Impfstoff ist unmittelbar vorher aus der Ampulle zu entnehmen. Die Injektionen werden subkutan am besten am Ansatz des Muculus deltoideus vorgenommen. Die Mengen der zu injizierenden Impfstoffe sind bei Besprechung der einzelnen Präparate bereits näher ausgeführt.

Wichtiger als die Frage der Impftechnik ist die Organisation der Impfaktion bei Ausbruch einer Epidemie. Zunächst ist nach dem angeführten Runderlaß zur Durchführung der Schutzimpfungen in jedem Falle ohne Verzug unter Darlegung der Verhältnisse die Zustimmung des Reichs- und Preußischen Ministers des Innern einzuholen. Des weiteren ist die Frage der Kostenübernahme von Bedeutung. Bei der großen Impfaktion in Westdeutschland wurden die

erforderlichen Gelder je nach den örtlichen Verhältnissen vom Reichsministerium des Innern, von der Gemeinde, vom Kreis, von Krankenkassen usw. zur Verfügung gestellt. In Besprechungen mit den Bürgermeistern, Kreisärzten, Stadtärzten, mit Beauftragten der N.S.V., der Partei, des N.S.-Aerztebundes und anderen Organisationen muß die Frage der Arbeitsteilung und der Zeitpunkt der Impftermine festgelegt werden.

Für die Schulkinderimpftermine sind als Personal notwendig:

Ein Impfarzt, eine Fürsorgerin, zwei Schwestern zur Hilfe des Arztes, ein Lehrer für die Kartei und ein Sanitäter zum Desinfizieren.

Für die Kleinkinderimpftermine sind erforderlich:

Ein Impfarzt, eine Fürsorgerin, zwei Schwestern, zwei Sanitäter, zwei weitere Hilfskräfte zur Bearbeitung der Kartei im Warteraum und im Impfraum und, falls möglich, ein Polizeibeamter zur Ausgabe von Nummerkarten und zur Aufrechterhaltung der Ordnung.

Die Erfassung der Kinder erfolgt in den Schulen durch die Lehrerschaft, die der Kleinkinder ähnlich dem Verfahren beim Aufstellen der Wahllisten. Die Schulkinder werden über die Impftermine durch ihre Lehrer unterrichtet, während die Kleinkinder durch besondere Einladungskarten zu den Impfterminen bestellt werden.

Von weiterer großer Bedeutung ist die Aufklärung und Propaganda unter der Bevölkerung, die durch die Tagespresse, Rundfunk, Kinos, Flugblätter und Massenversammlungen erfolgen kann. Nur auf diese Weise kann es, solange die Schutzimpfungen gegen Diphtherie noch freiwillig sind, gelingen, möglichst alle Kinder der Impfung zuzuführen.

III. Die Ergebnisse der Schutzimpfung.

1. Die Dauer der aktiven Immunität.

Die Lösung der Frage nach der Dauer der aktiven Immunität ist sehr kompliziert und kann nur mit der Frage nach der Natur der Diphtherieimmunität überhaupt beantwortet werden. Wenn sich die aktive Immunität an dem Ausfall der negativen Schick-Reaktion oder an dem Antitoxingehalt des Blutes messen ließe, dann wäre die Klärung dieses Problems recht einfach. Es hat sich aber gezeigt, daß ein schick-negativer Zustand in eine positive Reaktionsfähigkeit übergehen kann, was jedoch noch nicht einen Verlust der Immunität zu bedeuten braucht. Andererseits sind nicht alle Schicknegativen unbedingt gegen Diphtherie geschützt. Von 100 Personen, die vor

1—4 Jahren schutzgeimpft waren, ergab die Untersuchung bei 96% mindestens $^1/_{30}$ A.E./cm³. Von den Kindern, die über $^1/_{10}$ A.E./cm³ hatten, kommen 95% auf die vor 4 Jahren, 89% auf die vor 2 Jahren und 82% auf die vor 1 Jahr geimpften. Nach Erfahrungen von Farago erwies sich die Immunität nach Impfungen mit einer Injektion von präzipitiertem Toxid nach einem Jahr als im wesentlichen unverändert.

Nach Cooke waren von 102 Fällen, die mit Toxin-Antitoxin behandelt worden waren, noch nach 16 Jahren mehr als 95%, gemessen am negativen Schicktast, gegen Diphtherie immun. Die Immunität steigt nach der Impfung langsam an und erreicht den Höchststand nach 2—9 Monaten; dann sinkt sie in den meisten Fällen langsam ab bis zu den Werten, die nicht weit entfernt liegen von der Grenze, bei der die negative Schick-Reaktion in die positive umschlägt. Eine Beschleunigung tritt häufig durch interkurrente Erkrankungen, besonders Grippe ein. Es ist deshalb eine Wiederimpfung vorzunehmen:

1. bei Kindern vom 1.—3. Lebensjahr, die im allgemeinen durch die Impfung keine genügende Immunität erreicht haben,
2. bei Kindern, deren Immunität infolge Grippe oder infolge mangelnder Reinfektion stärker abgenommen hat;

denn jede Reinfektion wird als Reiz zur Bildung von Antikörpern wirken und dadurch die Immunität steigern. Diese stumme Selbstfeiung, wie es Pfaundler nennt, ist im Verlaufe eines klinisch unterschwelligen Abreagierens mit dem Erreger und seinem Toxin ein weit häufigeres Geschehen als die im Sturme eines klinisch oberschwelligen Abreagierens entstandene Diphtherieerkrankung. Nach von Bormann verleiht die aktive Schutzimpfung im Gegensatz zu dem nur wenige Wochen dauernden Schutz der passiven Schutzimpfung einen jahrelang andauernden Schutz. Auch H. Schmidt nimmt an, daß die einmal aktiv erworbene antitoxische Immunität sich lange hält und daß kein Grund zur Annahme vorliege, daß sie nicht zeitlebens bestehen bleibe.

Ein geringer Teil der Bevölkerung ist aus konstitutionellen Gründen unfähig, sich aktiv antitoxisch zu immunisieren, und unter diese Gruppe werden auch die zu rechnen sein, die mehrfach an Diphtherie erkranken. Schmidt-Burbach gibt nach allen bisher vorliegenden Erfahrungen diese Gruppe der Nichtimmunisierbaren mit etwa 8—10% an. Diese gefährdeten Personen hätten aber unter

einer schutzgeimpften Bevölkerung den Vorteil, daß die Infektionsmöglichkeiten für sie sehr erheblich verringert wären.

2. Die Erfolge der Schutzimpfung.

Die in der Literatur erschienenen Berichte über die Erfolge der Diphtherieschutzimpfung sind sehr zahlreich. Wenn trotz der Impfungen an mehr als 4—5 Millionen Kindern der Welt noch keine zuverlässige Erfolgsstatistik vorliegt, so liegt dies nach Bürgers an folgenden Gründen:

1. In vielen Arbeiten sind die Zahlenangaben so ungenau, daß eine sichere statistische Auswertung unmöglich ist.
2. Die Impfung wird häufig erst dann eingeleitet, wenn die Morbiditäts- und Mortalitätskurve ohnehin schon im Absinken begriffen ist.
3. Oft fehlt es an den erforderlichen Vergleichskontrollen, oder die Zahl der Kontrollen ist im Verhältnis zu der Zahl der Geimpften unverhältnismäßig hoch.
4. In den als Kontrollen herangezogenen benachbarten Bezirken kann das epidemiologische Bild ein ganz anderes sein als im Impfgebiet.
5. Nicht selten ist die Zeitdauer der Beobachtung zu kurz, oder es fehlt eine neue stärkere Epidemiewelle, die erst den Wert der Schutzimpfung beweisen könnte.
6. In vielen Arbeiten wird das Alter der Geimpften und Ungeimpften überhaupt nicht berücksichtigt.

Wie bereits bei der Ausführung über die Dauer der Immunität besprochen wurde, ist die Messung des Schick-Tastes und des Antitoxinsspiegels nicht als unbedingt zuverlässiges Maß anzusehen. Trotzdem finden sich zahlreiche Arbeiten, die einen Erfolg der Diphtherieschutzimpfung nur aus diesen Ergebnissen abzuleiten versuchen. Auffallend ist jedoch, wie weitgehend die Schick-Reaktion sich durch eine aktive Immunisierung ändern kann. Die Zahl der Schick-Positiven bei Kindern zwischen 6 und 9 Jahren bewegt sich zwischen 20 und 60%, während sie beiden älteren Kindern auf 10—30% abzufallen pflegt. Wie deutlich diese Zahlen beeinflußt werden können, zeigte sich bei einer Untersuchung in der Stadt Brandenburg:

Dort war die Schick-Reaktion vor der Impfung bei 26% positiv, 6 Monate nach der Impfung waren nur noch 1,4% der Kinder positiv. Wenn dadurch allein auch noch nicht der absolute Erfolg der

Schutzimpfung bewiesen ist, so ist doch eine deutliche Zunahme des antitoxischen Schutzes nach der aktiven Diphtherieschutzimpfung nachgewiesen worden.

Wie in Deutschland hat auch in Rumänien die bösartige Diphtherie seit 1927 stark zugenommen. Aus diesem Grunde wurde im Jahre 1934 die obligatorische Diphtherieschutzimpfung für alle 1—10jährigen Kinder eingeführt. Soweit der Erfolg der Impfung durch Schickproben nachgeprüft werden konnte, schwankte das Ergebnis zwischen 90 und 98% Immunität der Geimpften; dementsprechend war auch der Rückgang der Erkrankungen.

Farago stellte in Ungarn 2 Jahre nach den Schutzimpfungen noch in 91,4% eine negative Schick-Reaktion fest; die zum Vergleich vorgenommene Antitoxinbestimmung ergab in 90,73% Immunität.

Auch in England wurden überzeugende Erfolge der Impfung nachgewiesen.

Nach einem Bericht aus der Tschechoslowakei erkrankten in Brünn 1934 von den Vollimmunisierten 0,216%, von den Nicht- oder nicht Vollimmunisierten 0,97%. Von den trotz Impfung erkrankten Kindern starb keins, von den nichtgeimpften Kindern 31.

In Riga waren von 1933—34 4927 Kindern dreimal geimpft worden. Von diesen erkrankten 4 = 0,08% an leichter Diphtherie ohne einen Todesfall. Von den 57 235 ungeimpften Kindern im Alter von 1—15 Jahren erkrankten 689 = 1,2%, von denen 39 starben. Die Zahl der Erkrankungen war demnach unter den Nichtgeimpften fünfzehnmal größer als bei den Geimpften.

Hirszfeld berichtet aus Warschau, daß dort nach der Impfung im Jahre 1934 eine vierfache Abnahme der Morbidität und eine acht- bis zehnfache Abnahme der Mortalität festgestellt wurde: er empfiehlt deshalb die Impfung auf breiterer Basis.

Aus Frankreich berichtet Cléret, daß von den geimpften Kindern von 1930—1935 nur 0,12% ohne einen Todesfall erkrankt sind. Von den nichtgeimpften Kindern erkrankten von 1930—1932 3,7% mit 6 Todesfällen.

Auch in Oesterreich sind nach Mitteilung von Siegl nach den bisherigen Erfahrungen die Erkrankungszahlen an Diphtherie auf den vierten bis achten Teil herabgedrückt worden.

Nach Bauer wurden in Philadelphia von der gesamten Kinderbevölkerung (200 000) 96 252 Kinder = 47,8% von 1926—1930 durch dreimalige T. A. T.-Injektionen geimpft. Mit Privatimpfungen rechnet Bauer 53,8% Immunisierte. Von 4872 Diphtheriefällen des

Vorschulalters in den Jahren 1925—1930 betrafen 99,2% nicht immunisierte, 40 Fälle = 0,8% immunisierte Kinder.

Soweit die Erfolgsstatistik des Auslandes. In Deutschland waren bis 1933 nur kleine und vereinzelte Impfaktionen vorgenommen worden, die, wenn sie auch, wie bereits oben erwähnt, in mancher Hinsicht unzulänglich durchgeführt worden waren, doch einen Erfolg verzeichnen konnten.

Eine in jüngster Zeit erschienene Mitteilung aus dem Kreise Rastenberg i. O. berichtet über sehr günstige Ergebnisse. Im Jahr nach der Impfung waren die Erkrankungsziffern in den nicht geimpften Orten rund dreimal so hoch wie in den Orten mit Impfung, in denen auch kein Todesfall mehr eintrat. In den 6 Jahren vorher waren die Erkrankungsziffern ungefähr gleich gewesen. Von 2349 Kindern wurden 1430 ausreichend mit T. A. immunisiert. Von diesen erkrankten später noch 18 leicht.

Wenn wir bis vor kurzem in Deutschland nur über spärliche eigene Erfahrungen verfügten, so sind diese in den letzten Jahren durch die groß angelegten Impfaktionen in Westdeutschland doch erheblich bereichert worden. In den Jahren 1934 und 1935 wurden in den von der Diphtherie stark verseuchten Gegenden des Rheinlandes und Westfalens unter Leitung von Professor Gundel Massenimpfungen vorgenommen, deren Ergebnisse Gundel in den Veröffentlichungen aus dem Gebiete des Volksgesundheitsdienstes in ausführlicher und genauester Weise bekanntgegeben hat. In dieser umfangreichen Arbeit weist Gundel eindeutig den Erfolg der Diphtherieschutzimpfung nach. Nach der Impfung trat ausnahmslos in allen Impfgebieten eine Wendung zum Besseren ein.

Von 353722 im Impfalter befindlichen Kindern der Impfgebiete wurden 315544 Kinder = 89,2% geimpft, gegenüber 38178 nicht geimpften Kindern. In den 10 Monaten vor der Impfung erkrankten in den Impfgebieten 9979, innerhalb der 10 Monate nach der Impfung 3623, d. h. ein Rückgang von 64%. In der entsprechenden Zeit wurden vor der Impfung 517, nach der Impfung 125 Todesfälle verzeichnet, d. h. ein Rückgang auf ein Viertel. Bei dieser Berechnung muß noch berücksichtigt werden, daß auch die nur ein- und zweimal, und nicht nur die dreimal Geimpften eingerechnet wurden und ebenso die Erkrankungen innerhalb des dritten Monats nach der Impfung mit ihrem noch nicht vollständigen Schutz bei den Geimpften. Schließlich ist es auch von Bedeutung, daß bei einer Durchimpfung von 85—90% aller Kinder die kleine Zahl der Nichtgeimpf-

ten aus begreiflichen Gründen mitgeschützt wird. Andererseits ist jedoch noch nicht festgestellt, wieviel Keimträger sich unter den Schutzgeimpften befinden, die ihrerseits dann wieder eine Gefahrenquelle für die Nichtgeimpften bedeuten könnten.

Damit ist also auch in Deutschland die Wirkung der Diphtherieschutzimpfung deutlich bewiesen worden. Wenn aber trotzdem nach der Schutzimpfung noch Todesfälle auftreten, so ist bereits oben darauf hingewiesen worden, daß vereinzelte Individuen auch trotz Impfung keine Antikörper bilden können und somit schutzlos gegen eine Infektion sind. Diese Fälle können nicht der Impfung zur Last gelegt werden. In den Berichten über Erkrankung trotz Impfung wird ferner fast ausnahmslos auf den milden Verlauf hingewiesen, den die Krankheit bei den Geimpften nimmt. Die aktive Diphtherieschutzimpfung ist deshalb als die wertvollste Waffe anzusehen, um bei Endemien oder Epidemien zahlreiche Kinder vor Erkrankung und Tod zu schützen.

3. Komplikationen bei der aktiven Schutzimpfung.

Wie ungefährlich die aktive Schutzimpfung bei ordnungsgemäßer Ausführung und richtiger Auswahl der Impfstoffe ist, geht schon daraus hervor, daß Gundel in seinem ausführlichen Bericht über die Ergebnisse der in den Jahren 1934 und 1935 in Deutschland durchgeführten Diphtherieschutzimpfungen die dabei aufgetretenen Komplikationen nicht einmal besonders erwähnt. Daß nur einwandfreie Impfstoffe zur Verwendung kommen, ist durch Runderlaß des Reichs- und Preußischen Ministers des Innern vom 13. Dezember 1935 in den „Vorschriften für die staatliche Prüfung der Impfstoffe zur aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie" gewährleistet. Diese Prüfung wird im Staatlichen Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt/Main vorgenommen und erstreckt sich auf die Feststellung der Keimfreiheit, der Unschädlichkeit, der Ungiftigkeit und der Schutzkraft der Impfstoffe. Die Schaffung von exakten Meßmethoden ist besonders Prigge zu verdanken.

Die Zurückstellung von der Impfung hat nach denselben Gesichtspunkten wie bei der Pockenschutzimpfung zu erfolgen. Die besonderen Gefahren und die Anwendung der einzelnen Impfstoffe sind bei der Ausführung über die verschiedenen Präparate bereits näher besprochen worden. Von den neuesten Mitteln, dem Ditoxoid „Asid" und dem an Aluminiumhydroxyd absorbierten Formol-Toxoid Al. F. T. liegen noch keine ausführlichen und endgültigen Ergebnisse über ihre eventuellen Schäden vor. Soweit es sich aber

bisher übersehen läßt, treten bei der Impfung mit Ditoxoid „Asid" die Reaktionen verhältnismäßig öfter und auch schwerer auf als bei der Verwendung des Behringschen Impfstoffs *Al. F. T.* Irgendwelche Dauerschäden sind jedoch nicht zur Beobachtung gekommen. Die Umfragen von Nélis und van den Branden (Löwen) bei den Impfärzten und in den Instituten ergaben, daß eine sachgemäß durchgeführte Diphtherieschutzimpfung absolut unschädlich ist, daß sie keinen auch nur vorübergehenden Gewichtsverlust bewirkt, daß sie die geimpfte Person weder zur Diphtherie noch zu irgendeiner anderen infektiösen Krankheit sensibilisiert, und daß sie eine interkurrente Krankheit nicht verschlimmert.

Die von vielen Aerzten immer noch gefürchtete negative Phase nach einer Diphtherie-Impfstoff-Injektion konnte in der Praxis der aktiven Schutzimpfung nie bestätigt werden. Prigge weist im Gegenteil darauf hin, daß sehr bald nach der Impfung noch vor Entwicklung der spezifischen Immunität eine Steigerung der unspezifischen Resistenz gegen die Infektion mit Diphtheriebazillen einsetzen kann, so daß die aktive Immunisierung auch mitten in einer Epidemie ohne Bedenken angewendet werden kann.

Die gelegentlich auftretenden Reaktionen können lokaler bezw. auch allgemeiner Art sein. Die ersteren äußern sich in einer mehr oder weniger starken lokalen entzündlichen Reaktion mit Schwellung, Rötung und leichter Schmerzhaftigkeit um die Einspritzungsstelle herum. Die Reaktion tritt am Tage nach der Injektion auf, hält höchstens ein bis zwei Tage an und geht, ohne jegliche pathologische Folgen zu hinterlassen, zurück. Die allgemeinen Reaktionen äußern sich in Fieberanstieg, Kopfschmerzen und einem entsprechenden Krankheitsgefühl und sind gleichfalls von nur kurzer Dauer.

Besondere Vorsicht ist bei tuberkulösen Kindern zu üben. Starcke berichtet über 135 Impfungen, die im Frühjahr 1935 in der Kinderheilstätte Lostau vorgenommen wurden. Von 100 dreimal mit je 1.0 cm^3 Anatoxin geimpften Kindern zeigte sich im Anschluß an die dritte Injektion bei 5 Kindern eine deutliche Verschlechterung ihres Befundes, ebenso bei einem Kinde von den 35 dreimal mit T. A. F. Geimpften nach der dritten Injektion. S. führt die Verschlechterung auf eine Resistenzminderung durch die Immunisierung zurück, durch die eine Ausbreitung des tuberkulösen Prozesses ermöglicht wird und warnt deshalb vor der Impfung bei aktiv tuberkulösen Kindern.

Im Gegensatz dazu berichtet Darzins über günstige Resultate in Riga, wo die tuberkulösen Kinder mit Anatoxin nur in antituberkulösen Sanatorien behandelt wurden. D. ist sogar der Auffassung, daß durch die günstigen Resultate der Widerstand mancher ärztlicher Kreise gegen die Anatoxinimpfung tuberkulöser Kinder als überwunden angesehen werden kann.

D. Schlußwort.

Im Kampfe gegen die gefährliche Volksseuche haben einige Staaten die obligatorische Schutzimpfung gegen Diphtherie eingeführt. So muß bereits seit 1912 im Kanton Genf für jedes Kind, bevor es zum Schulbesuch zugelassen wird, ein Zeugnis über die erfolgte Pocken- und Diphtherieschutzimpfung beigebracht werden. In Rumänien ist mit Rücksicht auf die starke Zunahme der bösartigen Diphtherie seit 1927 die aktive Schutzimpfung für alle 1—10jährigen Kinder im Jahre 1934 obligatorisch eingeführt worden.

Mit dem 25. Februar 1936 ist in Polen die zwangsweise Diphtherieschutzimpfung von Kindern bis zu 10 Jahren eingeführt worden, die bei epidemischem Auftreten der Diphtherie auch auf 10—15jährige ausgedehnt wird. Die Kosten der Impfung fallen dem Staat zur Last.

Die günstigen Ergebnisse der aktiven Diphtherieschutzimpfung sowohl im Ausland als auch besonders seit 1934 in Deutschland selbst haben auch bei uns zur Folge gehabt, daß in letzter Zeit Stimmen für die obligatorische Durchführung der Schutzimpfung erhoben werden. Während Gundel selbst in seinem Werk über die Erfolge in Westdeutschland sich nicht endgültig für eine obligatorische Durchführung der Diphtherieschutzimpfung ausgesprochen hat, treten seine Mitarbeiter Bender und Wüstenberg sehr dafür ein. Nach einer Stellungnahme des Reichsgesundheitsamtes (Reichs-Gesundheitsblatt Nr. 17, 1935) ist die allgemeine Einführung der Diphtherieschutzimpfung zunächst noch abzulehnen, und die Impfung nur dort anzuwenden, wo die Diphtherieerkrankungs- und sterbeziffern besonders hoch sind. Entscheidend für diese Frage wird in Deutschland die weitere Entwicklung der Diphtherie sein. Das Robert-Koch-Institut ist mit der epidemiologischen Auswertung dieser Schutzimpfungen vom Reichsinnenministerium beauftragt. Alle dafür irgendwie verwertbaren Angaben und Erfahrungen werden deshalb dort gesammelt und bearbeitet. Wenn die neuen Impfmittel Ditoxid „Asid“ und Al. F. T. das bei genauer Prüfung in den nächsten Jahren halten, was man sich bisher auf Grund der noch kurzen Erfahrungen verspricht, dann ist, wie Prigge 1935 auf der Mikrobiologen-Tagung sein Referat über die aktive Immunisierung gegen Diphtherie schloß, die immer stärkere Zurückdrängung einer Seuche, die trotz wirksamster therapeutischer Maßnahmen noch immer schwerste Opfer fordert, zu erwarten.

Schrifttum.

1. Almazan: Bull. mens. Off. internat Hyg. publ. 28, Nr. 9, 1936.
2. Ando, K. T.: I. off. Immun., 31, 355/362, 1936.
3. D'Antona: Gionn. Batter., 14, 305/332, 1935.
4. Augstein, E.: Veröff. a. d. Gebiet d. Med. Verwalt., 44, 67.
5. Bauer, Edward: Amer. I. med. Sci. 182, 839/847, 1931.
6. Bender Medizin. Welt Nr. 19 (1937).
7. v. Bormann: Medizin. Welt 1935, Nr. 38.
8. — Medizin. Welt Nr. 1, 1936.
9. Bürgers: Erg. Hyg. 17, 1935.
10. Ciuca, M.: Bull. mens. Off. Internat. Hyg. publ. 28, Nr. 9, 1936.
11. Clauberg, K. W.: Zentralbl. f. d. ges. Hyg. 31, 145.
12. Cléret: Rev. d'Immunol 1, 572/575, 1935.
13. Cooke, Jean V.: I. Pediatr. 641/646, 9, 1936.
14. Darzins: Rev. d'Immunol. 108/112, 1936.
15. Drastich, L.: Hygiena 95, 1936.
16. Farago: Zeitschr. f. Immunforsch. 86, 191, 1935.
17. — Zeitschr. f. Hyg. 117, 341, 1935.
18. — Med. Welt 13, 1936.
19. — Zentralbl f. Hyg. 118, 417/424, 1936.
20. — Amer. I. Hyg. 22, 495/511, 1936.
21. — Amer. I. Hyg. 24, 447/455, 1936.
22. Fitzgerald: Canad. publ. Health. I. 27, 53/60, 1936.
23. Franke, Hans: Oeff. Ges. Dienst 2, A 591/A 596, 1936.
24. Glenny und Südmersen: Journ. of Hyg. 1921, 20, 176.
25. Golomb: Sovet Pediatr. Nr. 11, 71/74.
26. Gundel: Ther. d. Gegenw. Heft 8, 1935.
27. — N.S.-Volksdienst, Heft 5, 1935.
28. — Med. Klinik, Nr. 10, 1935.
29. — Dt. Med. Wochenschr. Nr. 29, 1145, 1935.
30. — Zeitschr. f. Ges. Verwaltung u. Ges. Fürsorge, 5. Jahrgang, Heft 17, 1934.
31. — Veröff. aus d. Geb. d. Volksgesundheitsdienstes, 47. Bd., 5. Heft, 1936.
32. — u. F. Müller-Voigt: Dt. Med. Wochenschr. 1663, 1934.
33. — u. Niermann: Dt. Med. Wochenschr. 775, 1934.
34. — u. Wüstenberg: Dt. Med. Wochenschr. Nr. 47, 1871, 1935.
35. Hirszfeld u. M. Lacki: Klin. Wochenschr. 79, 1936.
36. Jakôbkiewicz, Julia: Med. Doswiadcz. i. spol. 21, 1936.
37. Jaszczolt, Wl.: Med. Doswiadcz. i. spol. 2, 1936.
38. Kauer, E.: Münch. Med. Wochenschr. 1723, 1934.
39. Kolle, W.: Med. Klinik, 1930, II.

40. — u. Prigge: Dt. Med. Wochenschr. 1934, II.
41. Löwenstein: Dt. Med. Wochenschr. 53, 1929.
42. Magara, Masanao: Jap. I. of exper. Med. 14, 1936.
43. Meyer: Zeitschr. f. Ges. Verw. u. Ges. Fürs., Heft 19, 1931.
44. Möllers: Reichsges.-Bl. 48, 1934.
45 Moritz: D. öffentl. Ges. Dienst Nr. 146, 1936.
46. Nèlis, P. et van den Branden (Löwen): Rev. d'Immunol. 190/208, 1936.
47. Noetel: Med. Klinik, Nr. 19/20, 1935.
48. Pallant: Ann. Inst. Pasteur 56, 1936.
49. Pfaundler: D. öffentl. Ges. Dienst, Nr. 156, 1937.
50. Pontano: Ann. Igiene, 327/338, 1933.
51. Poulain, P.: Bull. Acad. Med. Paris, III, s. 115, 396/398, 1936.
52. Prigge: Die Wertbestimmung der Diphtherieimpfstoffe. Verlag G. Fischer, 1935.
53. — Zbl. f. Bakteriologie, Bd, 135, S. 26, 1935.
54. — Med. Welt, Nr. 38, 1935.
55. — u. L. Kicksch: Dt. Med. Wochenschr., 217, 1936.
56. Ramon: Ann. Inst. Pasteur. 37/1001, 1923.
57. — Ann. Inst. Pasteur. 42, 1, 1928.
58. — Compt. rend. Soc. Biol. 113, 373, 1933.
59. — Rev. d'Immunol. 2, 587/598, 1936.
60. — C. r. Acad. Sci. Paris 203, 634/636, 1936.
61. Reichsgesundheitsblatt Nr. 11, 1933.
62. — Nr. 2, 1935.
63. — Nr. 30, 1935.
64. — Nr. 5, 1936.
65. Schmidt-Burbach: Zbl. f. Bakt. Bd. 137, 1936.
66. — Med. Welt Nr. 38, 1936.
67. — Monatsschr. f. Kinderheilkunde, Bd. 68, 1937.
68. — D. öffentl. Ges. Dienst, Nr. 197, 1937.
69. Schmidt, H.: Neue Dt. Klinik E. Bd. II, 1934.
70. Seligmann, E.: Dt. Med. Wochenschr. 96, 1117, 1929 u. 1573, 1931.
71. Siegl, J.: Wiener Klin. Wochenschr. 275/276, 1936.
72. Sordelli, A. und Savino, E.: Rev. Inst. bacter. Buenos Aires 7, 432/438, 1936.
73. Starcke, H.: Kinderärztl. Praxis 7, 1936.
74. — Beitr. klin. Tbc. 634/646, 1936.
75. Troch, P.: Dt. Med. Wochenschr. 265, 1935.
76. Vanicek: Cas. lèk. ces. 845, 1935.
77. Wohlfeil: Reichsges. Bl. 19, 1937.
78. Wüstenberg: Dt. Med. Wochenschr. II, 1300/1301, 1936.
79. — Med. Klinik Nr. 16, 1937.
80. Zeiß, H.: Klin. Wochenschr. Nr. 12, 429, 1935.

Lebenslauf.

Ich, Reinhold Thomas, wurde am 7. Februar 1907 als Sohn des Bauerngutsbesitzers Theodor Thomas in Dittmannsdorf (Kr. Neustadt) O.-S. geboren. Nach fünfjährigem Besuch der Volksschule besuchte ich das Gymnasium in Neustadt O.-S., wo ich am 9. März 1928 die Reifeprüfung ablegte. Im Anschluß daran studierte ich in Breslau und Wien Medizin. Am 11. Dezember 1933 bestand ich die ärztliche Prüfung in Breslau mit gut. Vom 1. Januar bis 31. Mai 1934 war ich als Medizinalpraktikant im Städtischen Krankenhaus in Neustadt O.-S. tätig. Seit dem 1. Juni 1934 bin ich ununterbrochen, und zwar bis zum 31. Dezember 1934 als Medizinalpraktikant und seitdem als Assistenzarzt im Staatskrankenhaus der Polizei tätig. Meine Bestallung erhielt ich am 1. Januar 1935.

Zum Schluß möchte ich Herrn Professor Dr. Moellers für die Stellung des Themas und seine Förderung bei der Arbeit meinen besonderen Dank aussprechen.